

TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/AC 59.828-1177	POUR SUITE A DONNER		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR00/02122	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 21/07/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C211/09			
Déposant CENTRE NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE			

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 14 feuilles.</p>
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 16/11/2000	Date d'achèvement du présent rapport 10.12.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Kurlandczyk, A N° de téléphone +49 89 2399 8332



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

I. Bas du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1,3-60	version initiale		
2	reçue(s) le	30/10/2001 avec la lettre du	30/10/2001

Revendications, N°:

22,23	version initiale		
1-21	reçue(s) le	30/10/2001 avec la lettre du	30/10/2001

Dessins, feuilles:

1/6-6/6	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
 des revendications, n°s :
 des dessins, feuilles :

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

Concernant le point I

Base du rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de fondement à l'examen:

Dans la version pour les Etats contractants:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IT IE LI LU MC NL PT SE

Description, pages:

1,3-60	version initiale		
2	reçue(s) le	30/10/2001 avec la lettre du	30/10/2001

Revendications, N°:

22,23	version initiale		
1-21	reçue(s) le	30/10/2001 avec la lettre du	30/10/2001

Dessins, feuilles:

1/6-6/6	version initiale
---------	------------------

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventiv et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui d cette déclaration

D3: US-A-3 131 220 (CH. L. ZIRKLE) 28 avril 1964 (1964-04-28)

D4: FR-A-2 751 967 (Virbac SA)

D6: F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: 'Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions' HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. L'objet de la revendication 1, qui a été limité au vu du document D3 est nouveau. Il en est de même de l'objet de la revendication 14 qui a été délimité au vu du document D6.

L'objet de la présente invention est de fournir des précurseurs de drogues à effet anti-paludiques. Les solutions de ce problème sont les composés de formule (I) utilisés dans le procédé selon la revendication 20 ainsi que les composés nouveaux de formule (I)-(VI) selon les revendications 1-14 ainsi que leurs procédés de préparation selon les revendications 15-18 et les compositions selon les revendications 19 et 21.

Ces solutions ne sont pas suggérée par l'état de la technique disponible et en particulier par le document D4 qui concerne le même problème technique.

En conséquence les présentes revendications 1-21 satisfont aux exigences des Art 33(2) et (3) PCT.

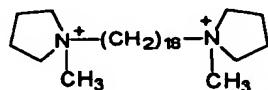
Concernant le point VIII

La description ne concorde pas avec les revendications, comme l'exige la règle 5.1 a) iii) PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

présentent une structure de type bis-ammonium quaternaire avec un bras espaceur, l'un des composés les plus étudiés étant constitué par le 1,16-hexadécaméthylène bis-(N-méthylpyrrolidinium), répondant à la formule

5



Ce composé sera appelé ci-après G25 (brevet FR 2 751 967).

Si de tels composés présentent un intérêt considérable compte tenu des guérisons qu'ils entraînent *in vivo*, sans rechutes, 10 il s'avère toutefois que leur activité par voie orale est inférieure par un facteur d'au moins 100 à celle observée par voie intramusculaire.

La poursuite des travaux des inventeurs pour rechercher de nouveaux composés présentant une efficacité accrue lorsqu'on 15 les administre par voie orale les a conduits à étudier une stratégie basée sur l'élaboration de prodrogues neutres, *a priori* plus facilement absorbables, capables de générer *in vivo* la drogue active qui se présente sous forme ionisée.

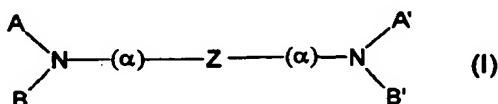
De manière surprenante, ces travaux ont permis de développer 20 des prodrogues de sels de bis-ammonium quaternaire de grande efficacité, dotées d'une activité anti-parasitaire élevée, aisément absorbables, générant *in vivo* des drogues actives dont la biodisponibilité est élevée.

L'invention vise donc à fournir de nouveaux dérivés neutres, 25 à activité antipaludique élevée, administrables aussi par voie orale, ainsi que des métabolites ionisés générés *in vivo*.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REVENDICATIONS

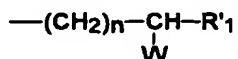
1/ Précurseurs de drogues à effet anti-paludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyle CH₃-C₆H₄-SO₃, mésityle CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO,

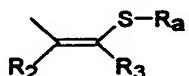
- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

THIS PAGE BLANK (USPTO)

62

soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁ représentant un groupe R₁ qui présente la même définition que R'₁ ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

soit respectivement les groupes B₂ et B'₂, si A et A' représentent A₂, B₂ ou B'₂ étant le groupe R₁ tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule

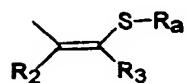


dans lequel -Ra représente un groupe RS- ou RCO-, où R est un radical alkyle en C1 à C5, le cas échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM; ou un groupe -CH₂-hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl (C1 à C5); et R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore R₂ et R₃ forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

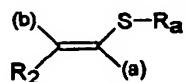
- a représente

soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A₁ et A'₁ ; ou lorsque A et A' représentent A₂, c'est-à-dire un groupe -CHO, et B₂ et B'₂ représentent

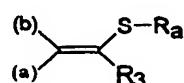
THIS PAGE BLANK (USPTO)



soit, lorsque A et A' représentent un groupe -CHO et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule,



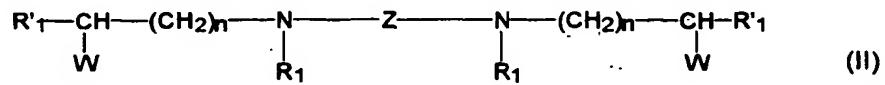
ou un groupement de formule



dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R'₁ ne représente pas H ou un radical alkyle en C1 ou C2, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C1 à C4 et Z représente un radical alkyle en C6 à C10.

2/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit d'haloalkylamines, répondant à la formule générale (II)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

64

dans laquelle R_1 , R'_1 , W , n et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

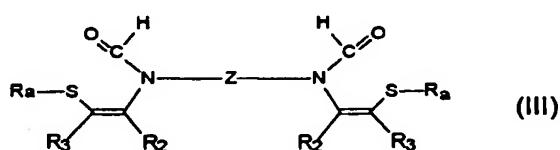
3/ Précurseurs selon la revendication 2, caractérisés en ce que Z représente un groupe $-(CH_2)_{16}-$.

4/ Précurseurs selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce que R_1 est un radical méthyle.

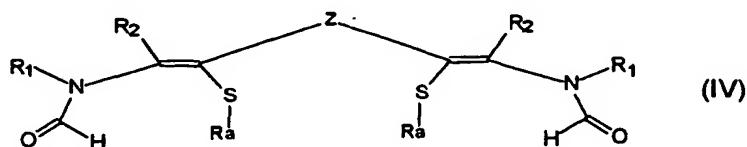
5/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que R_1 est un radical méthyle et R'_1 est soit un atome d'hydrogène, soit un radical méthyle, et W est un atome de chlore.

6/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

7/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de précurseurs de thiazolium répondant à la formule générale (III).

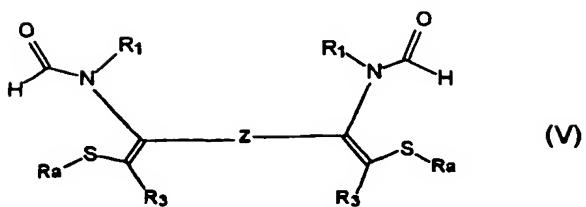


ou à la formule générale (IV)



ou à la formule générale (V)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



dans laquelle R_a , R_1 , R_2 , et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

8/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule III dans laquelle R_a représente un radical RCO^- .

9/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'il sont choisis parmi le N,N' -diformyl- N,N' -di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N' -diformyl- N,N' -di [1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N' -diformyl- N,N' -di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphényl carboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, et le N,N' -diformyl- N,N' -di [1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 16-diaminohexadécane.

10/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_a représente RS^- .

11/ Précurseurs selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le N,N' -diformyl- N,N' -di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthyldi thio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N' -diformyl- N,N' -di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N' -diformyl- N,N' -di[1-méthyl-2-

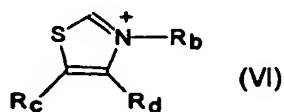
THIS PAGE BLANK (USPTO)

benzyl-dithio- 4-hydroxybut-1- ényl]-1, 12 diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, et le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane.

12/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IV et sont choisis parmi le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca- 2,16-diène, le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca- 2,16-diène, le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyldiamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diénedioate d'éthyle (TE12), le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diénedioate d'éthyle.

13/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) et sont choisis parmi le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène, le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène.

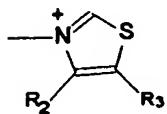
14/ Les dérivés cyclisés correspondant aux précurseurs de thiazolium de formule générale (VI)



dans laquelle

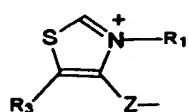
R_b représente R₁ ou T, T représentant le groupe de formule :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

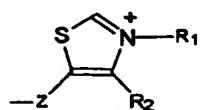


sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C1 à C8, lorsque R_c , R_d , R_1 et R_2 représentent un radical méthyle.

. R_d représente R_2 ou P , P représentant le groupe de formule



. R_c représente R_3 ou U , U représentant le groupe de formule



R_1 , R_2 , R_3 et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

étant entendu que $R_b = T$, si $R_c = R_3$ et $R_d = R_2$; $R_d = P$, si $R_c = R_3$ et $R_b = R_1$; et $R_c = U$, si $R_b = R_1$ et $R_d = R_2$.

15/ Procédé d'obtention de précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de formule (VI).

16/ Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que pour obtenir les composés dans lesquels $R_a = RCO^-$, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé $RCOR'$, où R est tel que défini dans la revendication 1 et R' est un atome d'halogène, et pour obtenir les composés

THIS PAGE BLANK (USPTO)

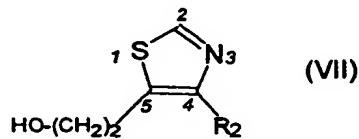
68

dans lesquels $R_a = RS-$, on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate RS_2O_3Na .

17/ Procédé selon la revendication 15 ou 16, caractérisé en ce que

- pour obtenir les composés de formule (III) on fait réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle, à reflux dans un solvant organique, l'ouverture du cycle thiazolium se faisant ensuite en milieu basique, et par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

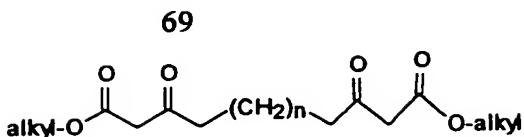
- pour obtenir les composés de formule IV, qui comportent un oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un dérivé de thiazole de formule générale (VII)



avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 , l'ouverture du cycle thiazolium étant obtenue ensuite en milieu basique, puis par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

- pour obtenir les composés de formule (IV) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on synthétise tout d'abord un composé de structure

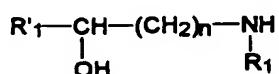
THIS PAGE BLANK (USPTO)



par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH, suivie d'une alkylation, puis de l'addition d'un dihalogénoalcane, le composé obtenu étant ensuite dibromé, puis additionné de thioformamide et, après reflux plusieurs jours, de R_1X , ce qui conduit, après un nouveau reflux pendant plusieurs jours, à un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique, puis action de $R-COCl$ ou de $R-S_2O_3N_a$,

- pour obtenir les composés de formule (V) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un composé $Z(CO-CH_2-X)_2$ avec $CH(=S)NH_2$, puis on ajoute R_1X , l'ouverture du cycle thiazolium étant ensuite réalisée en milieu basique, puis en ajoutant $R-COCl$ ou $R-S_2O_3N_a$.

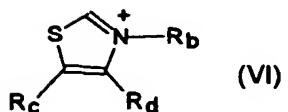
18/ Procédé d'obtention d'haloalkylamines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'alkylation d'un aminoalcool de formule :



par un α , ω -dihalogénure d'alkyle $X-Z-X$, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de libérer le groupe W .

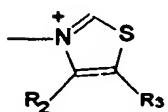
19/ Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou au moins un dérivé cyclisé correspondant aux précurseurs de thiazolium de formule générale (VI) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)



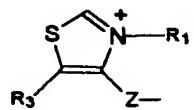
dans laquelle

· R_b représente R₁ ou T, T représentant le groupe de formule :

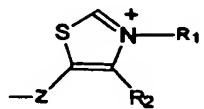


sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C1 à C8, lorsque R_c, R_a, R₁ et R₂ représentent un radical méthyle.

· R_d représente R₂ ou P, P représentant le groupe de formule



· R_c représente R₃ ou U, U représentant le groupe de formule



R₁, R₂, R₃ et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

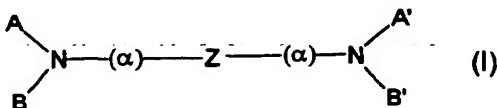
étant entendu que R_b = T, si R_c = R₃ et R_d = R₂ ; R_d = P, si R_c = R₃ et R_b = R₁ ; et R_c = U, si R_b = R₁ et R_d = R₂.

en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

71

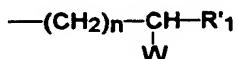
20/ Utilisation pour la fabrication de médicaments pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal, de sels de bis-ammonium quaternaire de formule générale I



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyle CH₃-C₆H₄-SO₃, mésityle CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO,

- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

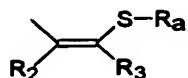
. soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁

THIS PAGE BLANK (USPTO)

72

représentant un groupe R_1 qui présente la même définition que R'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

soit respectivement les groupes B_2 et B'_2 , si A et A' représentent A_2 , B_2 ou B'_2 étant le groupe R_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule



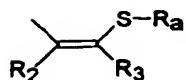
dans lequel $-Ra$ représente un groupe $RS-$ ou $RCO-$, où R est un radical alkyle en C1 à C5, le cas échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe $-COOH$ ou $COOM$, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe $-COOH$ ou $-COOM$; ou un groupe $-CH_2$ -hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe $-CH_2-COO-$ alkyl(C1 à C5) ; et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par $-OH$, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carboxyloxy; ou encore R_2 et R_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

- α représente

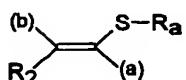
soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A_1 et A'_1 ; ou lorsque A et A' représentent A_2 , c'est-à-dire un groupe $-CHO$, et B_2 et B'_2 représentent

THIS PAGE BLANK (USPTO)

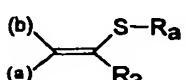
73



soit, lorsque A et A' représentent un groupe -CHO et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule :



ou un groupement de formule :



dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

- Z représente un radical alkyle en C₆ à C₂₁, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R'₁ ne représente pas H ou un radical alkyle en C₁ ou C₂, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C₁ à C₄ et Z représente un radical alkyle en C₆ à C₁₀.

21/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 19, ou médicaments fabriqués selon la revendication 20, caractérisés en ce qu'ils sont administrables par voie orale, par voie injectable, ou encore par voie rectale.

THIS PAGE BLANK (USPTO)